

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



⑪ Numéro de publication : **0 530 087 A1**

⑫

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt : **92402321.1**

㉔ Date de dépôt : **21.08.92**

㉕ Int. Cl.<sup>5</sup> : **C07C 275/24, C07C 275/32, C07C 275/28, C07C 275/26, C07C 335/12, C07C 335/16, A61K 31/17**

㉓ Priorité : **23.08.91 FR 9110547**

㉔ Date de publication de la demande : **03.03.93 Bulletin 93/09**

㉕ Etats contractants désignés : **AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE**

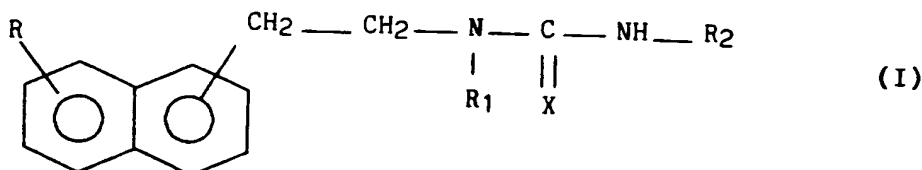
㉖ Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**  
1 rue Carle Hébert  
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

㉗ Inventeur : **Lesieur, Daniel**  
20 rue de Verdun  
F-59147 Gondecourt (FR)

Inventeur : **Yous, Said**  
 Lab. de Chimie Synthèse, 3 rue du Pr  
 Laguesse  
 F-59045 Lille Cedex (FR)  
 Inventeur : **Depruex, Patrick**  
 75 rue Nationale  
 F-59280 Armentières (FR)  
 Inventeur : **Adam, Gérard**  
 9 Clos du Mesnil, route du Pecq  
 F-78600 Le Mesnil le Roi (FR)  
 Inventeur : **Renard, Pierre**  
 50 avenue de Villeneuve l'Etang  
 F-78000 Versailles (FR)  
 Inventeur : **Pfeiffer, Bruno**  
 6 rue Jean Thomas  
 F-95600 Eaubonne (FR)  
 Inventeur : **Guardiola-Lemaitre, Béatrice**  
 6 rue Edouard Nortier  
 F-92200 Neuilly sur Seine (FR)

㉘ **Nouvelles naphtyléthylurée et naphtyléthylthiourée, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.**

㉙ Composés de formule (I) :



pour lesquels les valeurs de R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X sont définies dans la description, utilisables comme médicaments.

EP 0 530 087 A1

La présente invention concerne de nouvelles naphtyléthylurées et naphtyléthylthiourées, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

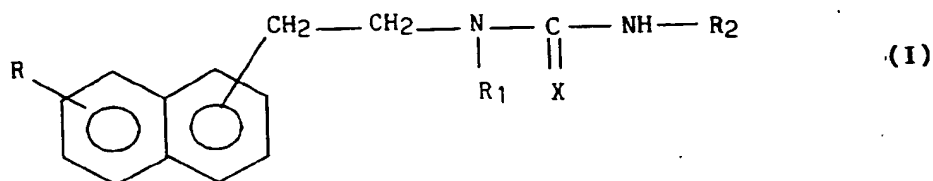
On connaît de la littérature, notamment du document EP 344 425, qui constitue l'art antérieur le plus proche, des naphtyléthylurées dotées de propriétés antihypercholestérolémiantes.

La demanderesse a maintenant découvert de nouveaux composés possédant la propriété remarquable de se lier de façon intense et spécifique aux récepteurs de la mélatonine.

Ces composés possèdent de nombreuses et intéressantes activités pharmacologiques de par leur caractère agoniste ou antagoniste de la mélatonine.

Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien et du sommeil et les désordres saisonniers, ils possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques, sur l'ovulation, la circulation cérébrale et l'immunomodulation.

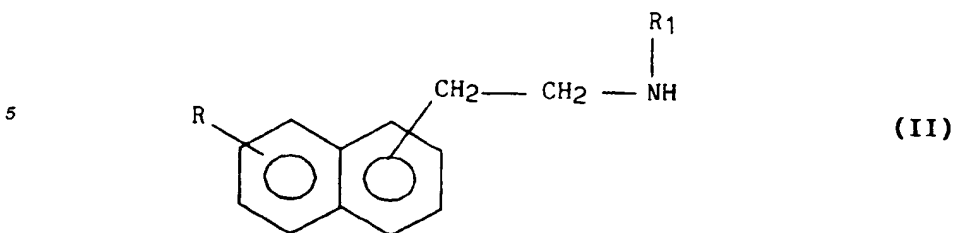
Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule générale (I) :



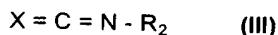
dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $\text{OR}_3$  dans lequel  $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, un radical cycloalkyle ou cycloalkényle contenant de 3 à 8 atomes de carbone, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués dans lesquels la chaîne alkyle comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
- $\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
- X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- $\text{R}_2$  représente un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un cycloalkyle de 3 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué, un  $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cycloalkyl- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle éventuellement substitué, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone, ou un diarylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone,
- avec la réserve que lorsque R et  $\text{R}_1$  représentent un atome d'hydrogène et X représente un atome d'oxygène,  $\text{R}_2$  ne peut pas représenter un radical phényle ou un radical phényle-2,6 disubstitué.
- leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable,
- leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,
- le terme "substitué" associé aux expressions "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", signifie que le ou les noyaux aromatiques peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, hydroxy, halogène, nitro, et trifluorométhyle,
- le terme "substitué" associé aux expressions "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle" signifie que le système cyclique peut être substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, et alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
- par groupement aryle on entend groupement pyridyle, phényle, naphthyle, thiényl, furyl, pyrimidyle, indolyle, benzofuryl, benzothiényl, ou quinolyle.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on traite une amine de formule générale (II) :



10 dans laquelle R et R<sub>1</sub> ont les significations ci-dessus définies, par un isocyanate ou un isothiocyanate de formule (III) :



15 dans laquelle X et R<sub>2</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), de manière à obtenir les composés de formule (I),

composés de formule (I) qui peuvent être, si on le désire,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés par une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

L'étude pharmacologique des composés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient peu toxiques, doués d'importantes activités sur le système nerveux central et en particulier, on a relevé des propriétés sédatives, anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des schizophrénies, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale.

Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que les composés de l'invention possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont donc susceptibles d'être utilisés dans le traitement de certains cancers et qu'administrés par voie externe, ils sont utiles dans le traitement du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée, protègent la peau et favorisent la pousse des cheveux. Ils peuvent également avoir un usage vétérinaire pour leur propriété sur le pelage.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule (I) ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per/ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les ampoules buvables et injectables.

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 gramme par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Les isocyanates et isothiocyanates de formule (III) sont commerciaux ou peuvent être préparés facilement selon les procédés connus de l'homme de l'art, comme l'action du phosgène ou du thiophosgène sur les amines primaires correspondantes. Les amines de formule (II) peuvent être préparées selon le procédé décrit pour les préparations suivantes, ou selon un procédé équivalent.

#### PREPARATION 1 : 2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)ETHYLAMINE

#### STADE A : (7-METHOXY 1,2,3,4-TETRAHYDRO-1-NAPHTYLIDENE) ACETATE D'ETHYLE

Mélanger 50 g de 7-méthoxy tétralone, 40 g de bromoacétate d'éthyle et 150 cm<sup>3</sup> de benzène par l'inter-

médiaire d'une ampoule à brome. Ajouter le mélange sur du zinc en aiguilles activé (18,6 g) selon Reformatsky et un cristal d'iode. Chauffer à 60°C et ensuite porter à reflux pendant 45 minutes.

Hydrolyser sur de la glace en présence d'acide chlorhydrique. Extraire au benzène, sécher et porter à ébullition en présence de  $P_2O_5$ . Filtrer et porter à sec.

5 Le résidu est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Rendement : 80%

#### STADE B : (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETATE D'ETHYLE

10 Mélanger 50 g de 7-méthoxy 1,2,3,4 tétrahydro-1-naphtylidène acétate d'éthyle à 7,35 g de soufre et chauffer à 215°C pendant 10 heures. Refroidir, ajouter 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, agiter pendant 30 minutes, filtrer. Porter à sec.

Le résidu obtenu est utilisé tel quel pour l'étape de saponification.

Rendement : 70%

15

#### STADE C : ACIDE (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETIQUE

Chauffer à reflux pendant 3 heures un mélange du 7-méthoxy napht-1-yl acétate d'éthyle obtenu précédemment dans 250 cm<sup>3</sup> de soude à 20 % dans l'éthanol.

20 Porter à sec et laver le résidu à l'éther. Précipiter par un courant d'acide chlorhydrique gazeux.

Point de fusion : 155-156 °C

Rendement : 68%

#### STADE D : CHLORURE DE L'ACIDE (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETIQUE

25

Solubiliser à chaud l'acide 7-méthoxy napht-1-yl acétique obtenu précédemment dans 300 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Chauffer à reflux puis ajouter goutte à goutte le chlorure de thionyle. Porter deux heures à reflux et évaporer à sec. On obtient une huile qui cristallise par refroidissement. Le résidu obtenu est utilisé tel quel dans le stade suivant.

30

#### STADE E : (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETAMIDE

Le chlorure de l'acide (7-méthoxy napht-1-yl) acétique obtenu précédemment est dissous dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Après refroidissement de la solution à l'aide d'un bain de glace-sel, ajouter sous agitation 200

35 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'ammoniaque concentrée.

Agiter 30 minutes et essorer le précipité formé.

Recristalliser dans l'éthanol.

Rendement : 95%

Point de fusion : 201-202° C

40

#### STADE F : (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETONITRILE

Mettre en suspension le (7-méthoxy napht-1-yl) acétamide obtenu au stade E dans 80 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. Ajouter la triéthylamine.

45 Refroidir la solution dans un bain de glace puis ajouter goutte à goutte l'anhydride trifluoroacétique sous agitation magnétique.

Laisser agiter pendant une heure à température ambiante. Porter à sec. le résidu est repris par de l'eau. Essorer le précipité formé, sécher et recristalliser dans l'éther isopropylique.

Rendement : 83%

50 Point de fusion : 82-84° C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 2240 cm<sup>-1</sup> CN

#### STADE G : 2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE

55

Placer dans un autoclave une solution de (7-méthoxy napht-1-yl) acétonitrile dans de l'éthanol saturé par de l'ammoniac. Ajouter du nickel de Raney et de l'hydrogène sous 300 atmosphères.

Agiter à 60°C pendant une nuit. Filtrer et évaporer le filtrat sous vide. L'huile ainsi obtenue est utilisée telle

quelle comme matière première.

## PREPARATION 2 : N-METHYL N-[2-(7-METHOXY -NAPHT-1-YL) ETHYL] AMINE

5 En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade E l'ammoniac par la méthylamine, on obtient le N-méthyl (7-méthoxynapht-1-yl) acétamide qui est hydrogéné en composé du titre par le boranediméthylsulfure dans le tétrahydrofurane.

## PREPARATION 3 : 2-(6-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE

10 En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy tétralone par la 6-méthoxy tétralone, on obtient le composé du titre.

## PREPARATION 4 : 2-(5-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE

15 En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy tétralone par la 5-méthoxy tétralone, on obtient le composé du titre.

## PREPARATION 5 : 2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYLAMINE

20 En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 7-méthoxy 2-tétralone, on obtient le composé du titre.

## PREPARATION 6 : 2-(6-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYLAMINE

25 En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 6-méthoxy 2-tétralone, on obtient le composé du titre.

## EXEMPLE 1 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-PROPYLUREE

30 A une suspension de 0,01 mole de chlorhydrate de 2-(7-méthoxy napht-1-yl) éthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de pyridine, ajouter goutte à goutte sous agitation magnétique 0,011 mole d'isocyanate de propyle. Agiter 1 heure à une température de 80°C, puis verser le milieu réactionnel sur de l'eau glacée. Acidifier par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité forme est essoré, lavé à l'eau, séché, puis recristallisé dans un mélange toluène-cyclohexane.

35 On obtient le composé du titre avec 93 % de rendement.

Point de fusion : 104-105°C

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3300 cm<sup>-1</sup> : νNH (urée)  
 40 3040 - 2820 cm<sup>-1</sup> : νCH (alkyles)  
 1620 - 1600 cm<sup>-1</sup> : νCC (aromatiques)

## EXEMPLE 2 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-METHYLUREE

45 En remplaçant dans l'exemple 1 l'isocyanate de propyle par l'isocyanate de méthyle, on obtient de la même façon le composé du titre

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3280 cm<sup>-1</sup> : νNH (urée)  
 50 3060 - 2820 cm<sup>-1</sup> : νCH (alkyles)

## EXEMPLES 3 à 9 :

En remplaçant dans l'exemple 1, l'isocyanate de propyle par les isocyanates correspondants, on obtient de la même façon les produits des exemples suivants :

55 **EXEMPLE 3 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-ETHYLUREE**

**EXEMPLE 4 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-BUTYLUREE**

Point de fusion : 106- 107°C

**EXEMPLE 5 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-BENZYLUREE**

**EXEMPLE 6 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-(4-CHLOROPHENYLMETHYL)UREE**

**EXEMPLE 7 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-CYCLOPROPYLMETHYL UREE**

**EXEMPLE 8 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-[BIS(4-CHLOROPHENYL)METHYL]**

**UREE**

**EXEMPLE 9 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-CYCLOPROPYLUREE**

**EXEMPLE 10 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-PROPYLTHIOUREE**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant l'isothiocyanate de propyle, on obtient de la même façon le composé du titre :

Point de fusion : 95-97°C

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3240 cm<sup>-1</sup> : νNH (thiourée)

3060 - 2800 cm<sup>-1</sup> : νCH (alkyles)

**EXEMPLES 11 à 14 :**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'isothiocyanate de propyle par les isothiocyanates correspondants, on obtient de la même façon les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 11 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-METHYLTHIOUREE**

Point de fusion : 105-107°C

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3200 cm<sup>-1</sup> : νNH (thiourée)

**EXEMPLE 12 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-ETHYLTHIOUREE**

Point de fusion : 114-115°C

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3205 cm<sup>-1</sup> : νNH (thiourée)

**EXEMPLE 13 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-BUTYLTHIOUREE**

Point de fusion : 65-68°C

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3240 cm<sup>-1</sup> : νNH (thiourée)

**EXEMPLE 14 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-ISOPROPYLTHIOUREE**

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3230 cm<sup>-1</sup> : νNH (thiourée)

**EXEMPLE 15 : N-METHYL N-[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-PROPYLUREE**

En remplaçant dans l'exemple 1, la N 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine par la N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthyl] N-méthylamine, on obtient de la même façon le composé du titre :

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3290 cm<sup>-1</sup> : νNH (urée)

**EXEMPLE 16 : N-[2-(NAPHT-1-YL) ETHYL] N'-PROPYLUREE**

En remplaçant dans l'exemple 1, la 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine par la 2-(naph-1-yl)éthylamine, on obtient de la même façon le composé du titre :

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3280 cm<sup>-1</sup> : νNH (urée)

**EXEMPLE 17 : N-[2-(7-HYDROXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-PROPYLUREE**

En remplaçant dans l'exemple 1, la 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine par la 2-(7-hydroxy naph-1-yl)éthylamine, on obtient de la même façon, après purification par chromatographie sur colonne de silice, le composé du titre :

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3280 cm<sup>-1</sup> : νNH (urée)

3350 cm<sup>-1</sup> : νOH (phénol)



**EXEMPLES 18 à 21 :**

En opérant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant l'éther de 1-(2-aminoéthyl) 7-hydroxy naphthyle correspondant, on obtient de la même façon les composés des exemples suivants :

- 5 **EXEMPLE 18 : N-[2-(7-ISOPROPYLOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-PROPYLUREE**  
**EXEMPLE 19 : N-[2-(7-PHENOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-PROPYLUREE**  
**EXEMPLE 20 : N-[2-(7-DIPHENYLMETHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-PROPYLUREE**  
**EXEMPLE 21 : N-[2-(7-CYCLOHEXYLOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-PROPYLUREE**

10 **EXEMPLE 22 : N-[2-(6-METHOXY NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-PROPYLUREE**

En remplaçant dans l'exemple 1, la 2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthylamine par la 2-(6-méthoxy naphth-1-yl)éthylamine, on obtient de la même façon le composé du titre :

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

15 3300 cm<sup>-1</sup> : νNH (urée)

**EXEMPLE 23 : N-[2-(5-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] N'-PROPYLUREE**

20 En remplaçant dans l'exemple 1, la 2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthylamine par la 2-(5-méthoxy naphth-1-yl)éthylamine, on obtient de la même façon le composé du titre :

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3300 cm<sup>-1</sup> : νNH (urée)

**EXEMPLE 24 : N-[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] N'-PROPYLUREE**

25 En remplaçant dans l'exemple 1, la 2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthylamine par la 2-(7-méthoxy naphth-2-yl)éthylamine, on obtient de la même façon le composé du titre :

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3290 cm<sup>-1</sup> : νNH (urée)

**EXEMLE 25 : N-[2-(6-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] N'-PROPYLUREE**

En remplaçant dans l'exemple 1, la 2-(7-méthoxy naphth-1-yl)éthylamine par la 2-(6-méthoxy naphth-2-yl)éthylamine, on obtient de la même façon le composé du titre :

35 Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3300 cm<sup>-1</sup> : νNH (urée)

**EXEMPLE 26 : N-[2-(NAPHT-1-YL)-ETHYL] N'-BUTYLUREE**

40 En remplaçant dans l'exemple 16 l'isocyanate de propyle par l'isocyanate de butyle, on obtient de la même façon le produit du titre :

Caractéristiques spectrales en infra-rouge :

3275 cm<sup>-1</sup> : νNH (urée)

45 **EXEMPLE 27 : TEST DE FIXATION AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE**

La fixation aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention a été réalisée selon des techniques classiques sur des récepteurs de la pars tuberalis de mouton (Journal of Neuroendocrinology (1989), 1 (1), 1-4).

50 Les composés de l'invention se lient de manière extrêmement spécifique aux récepteurs de la mélatonine avec, pour les plus affins d'entre eux, une affinité de plus de 100 fois supérieure à celle de la mélatonine elle-même. Les meilleurs ont une constante de dissociation (Kd) de l'ordre de 10<sup>-13</sup> mol. l<sup>-1</sup> contre 6,3.10<sup>-11</sup> mol.l<sup>-1</sup> pour la mélatonine elle-même.

55 **EXEMPLE 28 : POTENTIALISATION DU SOMMEIL INDUIT PAR LES BARBITURIQUES**

50 mg.kg<sup>-1</sup> de pentobarbital sont injectés par voie intrapéritonéale à des souris (22-25 g). On mesure le temps d'apparition et la durée du sommeil. On admet qu'il y a sommeil lorsque les animaux perdent le réflexe

de retournement. Les composés à tester sont administrés par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'injection du barbiturique. Les composés de l'invention augmentent la durée du sommeil induit par le pentobarbital.

#### EXEMPLE 29 : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris ( $26 \pm 2$  grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL50 entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée. La DL50 des produits testés est supérieure à  $1500 \text{ mg.kg}^{-1}$  pour les composés de l'invention étudiés ce qui indique la faible toxicité des composés de l'invention.

#### EXEMPLE 30 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES

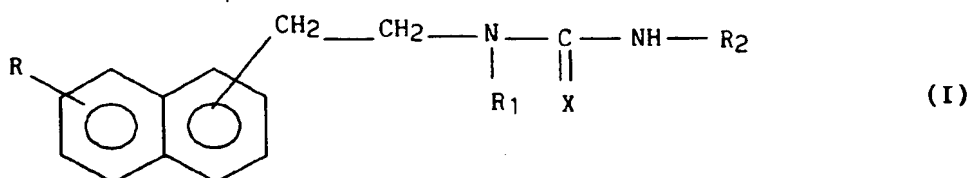
Comprimés dosés à 10 mg de N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl)-éthyl] N'-propylurée

Formule pour 10 000 comprimés :

N[2-(7-méthoxy naphth-1-yl)-éthyl] N'-propylurée	. . . . .	100 g
Amidon de blé	. . . . .	400 g
Lactose	. . . . .	360 g
Stéarate de magnésium	. . . . .	20 g
Silice	. . . . .	10 g
Hydroxypropyl cellulose	. . . . .	10 g

#### Revendications

1) Composés de formule générale I :



dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $\text{OR}_3$  dans lequel  $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, un radical cycloalkyle ou cycloalkényle contenant de 3 à 8 atomes de carbone, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués dans lesquels la chaîne alkyle comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
  - $\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
  - X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
  - $\text{R}_2$  représente un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un cycloalkyle de 3 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué, un  $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ cycloalkyl- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ alkyle éventuellement substitué, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone, ou un diarylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone,
- avec la réserve que lorsque R et  $\text{R}_1$  représentent un atome d'hydrogène et X représente un atome d'oxygène,  $\text{R}_2$  ne peut pas représenter un radical phényle ou un radical phényle-2,6 disubstitué,
- leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable,

- leurs isomères, épimères, diastéréoisomères, étant entendu que :

- le terme "substitué" associé aux expressions "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", signifie que le ou les noyaux aromatiques peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, hydroxy, halogène, nitro, et trifluorométhyle,

- le terme "substitué" associé aux expressions "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle" signifie que le système cyclique peut être substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, et alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, et par groupement aryle on entend groupement pyridyle, phényle, naphtyle, thiénylène, furylène, pyrimidyle, indolyle, benzofurylène, benzothiénylène, ou quinolyle.

2) Composés de formule I selon la revendication 1 pour lesquels R représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou méthoxyle et R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères.

3) Composés de formule I selon la revendication 1 qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-propylurée.

4) Composés de formule I selon la revendication 1 qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-méthylurée

5) Composés de formule I selon la revendication 1 qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-éthylurée

6) Composés de formule I selon la revendication 1 qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-butylurée

7) Composés de formule I selon la revendication 1 qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-propylthiourée

8) Composés de formule I selon la revendication 1 qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-méthylthiourée

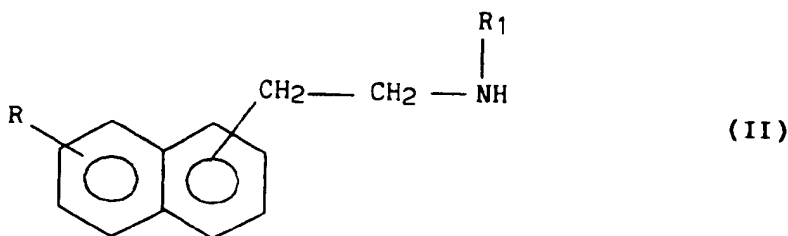
9) Composés de formule I selon la revendication 1 qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-éthylthiourée

10) Composés de formule I selon la revendication 1 qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-butylthiourée

11) Composés de formule I selon la revendication 1 qui est la N-[2-(napht-1-yl)-éthyl] N'-propylurée

12) Composés de formule I selon la revendication 1 qui est la N-[2-(napht-1-yl)-éthyl] N'-butylurée

13) Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite une amine de formule générale (II) :



dans laquelle R et R<sub>1</sub> sont tels que définis dans la revendication 1, par un isocyanate ou un isothiocyanate de formule (III) :



dans laquelle X et R<sub>2</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1, de manière à obtenir les composés de formule (I),

composés de formule (I) qui peuvent être, si on le désire,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,

- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,

- et/ou salifiés, par une base pharmaceutiquement acceptable.

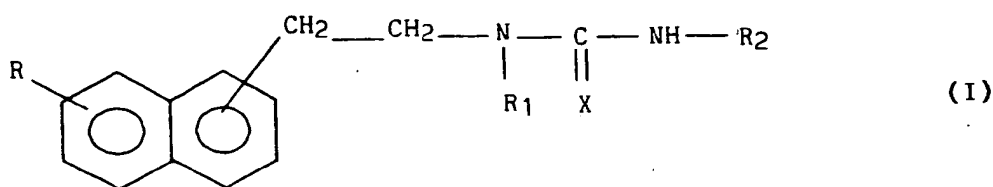
14) Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 12, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxi-

ques, pharmaceutiquement acceptables.

15) Composition pharmaceutique selon la revendication 14 utile dans le traitement des troubles du système mélatoninergique, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des schizophrénies, de l'attaque de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que des troubles de la circulation cérébrale, de certains cancers, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

## 10 Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

### 1) Procédé de préparation des composés de formule générale I :

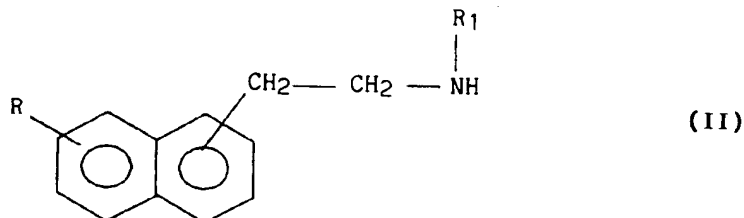


dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $OR_3$  dans lequel  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, un radical cycloalkyle ou cycloalkényle contenant de 3 à 8 atomes de carbone, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle ou diarylalkyle éventuellement substitués dans lesquels la chaîne alkyle comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
  - $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,
  - X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
  - $R_2$  représente un alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, un cycloalkyle de 3 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué, un  $(C_3-C_8)$ cycloalkyl- $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué, un aryle éventuellement substitué, un arylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone, ou un diarylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone,
  - avec la réserve que lorsque R et  $R_1$  représentent un atome d'hydrogène et X représente un atome d'oxygène,  $R_2$  ne peut pas représenter un radical phényle ou un radical phényle-2,6 disubstitué,
  - de leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable,
  - de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,
- étant entendu que :
- le terme "substitué" associé aux expressions "aryle", "arylalkyle", "diarylalkyle", signifie que le ou les noyaux aromatiques peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, hydroxy, halogène, nitro, et trifluorométhyle,
  - le terme "substitué" associé aux expressions "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle" signifie que le système cyclique peut être substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, et alcoxy inférieur de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié,
  - par groupement aryle on entend groupement pyridyle, phényle, naphtyle, thiényl, furyl, pyrimidyle, indolyle, benzofuryl, benzothiényl, ou quinolyle,

caractérisé en ce que :

on traite une amine de formule générale (II) :



dans laquelle R et R<sub>1</sub> sont tels que définis dans la revendication 1, par un isocyanate ou un isothiocyanate de formule (III) :



15 dans laquelle X et R<sub>2</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1, de manière à obtenir les composés de formule (I),

composés de formule (I) qui peuvent être, si on le désire,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon et/ou résine,
- 20 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels isomères optiques,
- et/ou salifiés, par une base pharmaceutiquement acceptable.

25 2) Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule I pour lesquels R représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou méthoxyle et R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, de leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable, et de leurs isomères, épimères, et diastéréo-isomères.

3) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule I qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-propylurée.

30 4) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule I qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-méthylurée

5) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule I qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-éthylurée

6) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule I qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-butylurée

35 7) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule I qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-propylthiourée

8) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule I qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-méthylthiourée

40 9) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule I qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-éthylthiourée

10) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule I qui est la N-[2-(7-méthoxynapht-1-yl)-éthyl] N'-butylthiourée

11) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule I qui est la N-[2-(napht-1-yl)-éthyl] N'-propylurée

45 12) Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule I qui est la N-[2-(napht-1-yl)-éthyl] N'-butylurée

13) Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé préparé selon l'une des revendications 1 à 12, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

50 14) Procédé de préparation selon la revendication 13 d'une composition pharmaceutique utile dans le traitement des troubles du système mélatoninergique, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des schizophrénies, de l'attaque de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que des troubles de la circulation cérébrale, de certains cancers, 55 du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 2321

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
D,A	EP-A-0 344 425 (WARNER-LAMBERT COMPANY) * revendications 1,5; exemples 10-13 *	1,14	C07C275/24 C07C275/32 C07C275/28 C07C275/26 C07C335/12 C07C335/16 A61K31/17
A	TETRAHEDRON vol. 24, no. 9, Mai 1968, pages 3681 - 3696 K.KOTERA ET AL 'Aziridine formation by lithium aluminum hydride reduction of oximes' * page 3692 *	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C07C A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche BERLIN		Date d'achèvement de la recherche 09 NOVEMBRE 1992	Examinateur KAPTEYN H.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1503 (03.82) (P0402)